

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С  
ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
Международное бюро



Rec'd PCT/PTO 22 JAN 2005

(43) Дата международной публикации:  
12 февраля 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Номер международной публикации:  
WO 2004/012764 A1

(51) Международная патентная классификация<sup>7</sup>:  
A61K 39/395, A61P 15/00

(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, EC, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2002/000365

(22) Дата международной подачи:  
2 августа 2002 (02.08.2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ЭПШТЕЙН Олег Ильич [RU/RU]; 103064 Москва, Б.Казённый пер., д. 4, кв. 41 (RU) [EPSHTEIN, Oleg Illich, Moscow (RU)]. ГОЛЬДБЕРГ Евгений Данилович [RU/RU]; 634029 Томск, ул. Советская, д. 46, кв. 25 (RU) [GOLD-BERG, Evgeny Danilovich, Tomsk (RU)]. ДЫГАЙ Александр Михайлович [RU/RU]; 634050 Томск, пр. Ленина, д. 44, кв. 7 (RU) [DYGAY, Alexander Mikhailovich, Tomsk (RU)].

(74) Агент: ПОПОВ Андрей Сергеевич; 125009 Москва, Средний Кисловский пер., д. 7/10, кв. 26 (RU) [POPOV, Andrei Sergeevich, Moscow (RU)].

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Опубликована

*С отчётом о международном поиске.*

*В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня PCT.*

WO 2004/012764 A1

(54) Title: MEDICINAL AGENT AND METHOD FOR CURING PROSTATE DISEASES

(54) Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Abstract: The inventive medicinal agent is based on antibodies and contains an activated form of ultra-small doses of monoclonal, polyclonal and natural antibodies to a prostate-specific antigen. Said form is produced by repetitive successive dilution and an external action being used mainly by means of homeopathic technology. In order to produce antigens, the prostate-specific antigen extracted from the tissue of the animal prostate or synthetically obtained is used, therefor a mixture of different, mainly centesimal homeopathic dilutions being used. The inventive method for curing urogenital diseases consists in using the activated forms of ultra-small doses of antibodies to a prostate-specific antigen which are produced by repetitive successive dilution and an external action.



(57) Реферат: Лекарственное средство на основе антител содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к простатоспециальному антигену, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. При этом для получения антител используют простатоспецифический антиген, выделенный из ткани предстательной железы животных или полученный синтетическим путем, причем используют смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений. Способ лечения заболеваний урогенитальной сферы заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к простатоспециальному антигену, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И  
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения и профилактики заболеваний уrogenитальной сферы, преимущественно предстательной железы.

**ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1331508 A, A 61 K 39/00, 1984; SU 1730144 A1, C 12 N 7/00, 1992).

Известны также лекарственные препараты (сыворотки, иммуноглобулины) на основе антител, используемых в терапевтических дозах (например, см. Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 7-е изд., 2000, стр.358-359).

Однако использование данных препаратов может быть сопряжено с нежелательными побочными эффектами в связи с введением в организм значительных доз чужеродного белка.

Известен способ лечения заболеваний предстательной железы путем введения препарата, полученного из предстательной железы крупного рогатого скота. (см., "Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций". – журн. Успехи современной биологии, 1995, т. 115, вып. 3, с. 353.).

**РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Изобретение направлено на создание эффективного способа лечения и препарата для лечения заболеваний уrogenитальной сферы, преимущественно предстательной железы, путем использования активированных форм антител.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к простатоспециальному антигену, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют простатоспецифический антиген, выделенный из ткани предстательной железы животных или полученный синтетическим путем.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Способ лечения заболеваний урогенитальной сферы путем введения в организм лекарственного средства, полученного на основе полипептидов, выделенных из ткани предстательной железы, заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к простатоспецифическому антигену, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый фармакологический препарат, который характеризуется выраженной специфической фармакологической активностью, отсутствием побочных эффектов при сохранении терапевтического действия, экологической чистотой и низкой себестоимостью, что позволяет эффективно лечить заболевания урогенитальной сферы, преимущественно предстательной железы.

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат приготовляют преимущественно следующим образом.

Простатоспецифический антиген выделяют из гомогената ткани простаты крупного рогатого скота методом гель-фильтрации (см., например, Sensabaugh GF, Blake ET: Seminal plasma protein p30: simplified purified and evidence for identity with prostate specific antigen. J Urol 144:1523-1526, 1990).

Полученный полипептид используют в качестве иммуногена для иммунизации лабораторных животных для получения иммунных антител или в гибридомной технологии для получения моноклональных антител. Полученные антитела очищают методом аффинной хроматографии.

Методика получения иммунных и моноклональных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела к простатоспецифическому антигену последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого

полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно, в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

#### Пример 1.

При изучении действия активированных форм сверхмалых доз антител (АТ) к простатоспециальному антигену (ПСА) на состояние предстательной железы крыс при остром асептическом воспалении проводили морфометрический анализ срезов простаты, оценивали плотность простаты и содержание в ней цинка на 7-й день после операции прошивания простаты шелковой нитью. При этом животные опытной группы получали поликлональные иммунные антитела к бычьему ПСА в смеси гомеопатических разведений С12+С30+С200 внутрижелудочно по 1.5 мл в течение 3 дней до и 7 дней после операции.

Таблица 1. Влияние АТ к ПСА на состояние предстательной железы крыс при асептическом воспалении.

Оцениваемый показатель	Контроль	Опыт
Морфометрия: доля структурных элементов простаты при остром воспалении (%)		
сосуды		
отек	2.98 ± 0.61 17.3 ± 0.63	1.84 ± 0.25* 12.32 ± 1.29*
Плотность простаты, г/см <sup>3</sup>	1.10 ± 0.03	1.02 ± 0.02*
Содержание ионов цинка, мг%	0.49 ± 0.11	2.01 ± 0.37*

Примечание: \* - данные достоверно отличаются от контроля, p < 0.05.

Приведенные в таблице результаты этих опытов показывают, что антитела к ПСА уменьшают проявления острой воспалительной реакции в простате и улучшает функциональное состояние предстательной железы при асептическом воспалении.

**Пример 2.**

При изучении простатотропного действия активированных форм сверхмалых доз антител к ПСА на модели гонадэктомированных инфантильных крысах-самцах в условиях андрогенной недостаточности, стимулированной тестостероном пропионатом гонадэктомированным инфантильным крысам-самцам вводили внутривенно по 0.5 мл на 100 г массы тела моноклональные иммунные антитела к ПСА человека в смеси гомеопатических разведений С12+С30+С200 в течение 7 дней, начиная со следующего дня после гонадэктомии на фоне введения тестостерона пропионата.

**Таблица 2. Влияние антител к ПСА на андрогенный эффект тестостерона пропионата у гонадэктомированных самцов крыс.**

Название группы	Весовые коэффициенты органов (мг/г)		Весовые коэффициенты органов (в % от контроля)	
	Вентральная простата	Семенные пузырьки	Вентральная простата	Семенные пузырьки
Контроль 1 – интактные животные	0.21 ± 0.02	0.12 ± 0.01	100	100
Контроль 2 – кастрированные животные	0.09 ± 0.03*	0.08 ± 0.01*	42.8	66.6
Контроль 3 – + тестостерона пропионат + растворитель	0.17 ± 0.02*	0.28 ± 0.01*	188.8	362.5

Продолжение таблицы 2.

Тестостерона пропионат + Анти-ПСА	$0.23 \pm 0.01$	$0.29 \pm 0.02$	135.2 (от контроля 3)	103 (от контроля 3)
-----------------------------------	-----------------	-----------------	--------------------------	------------------------

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении с соответствующим контролем,  $p < 0.05$ .

Приведенные в таблице результаты этих опытов показывают, что антитела к ПСА обладают выраженной простатотропной активностью и стимулируют андрогенный эффект мужского полового гормона на простату.

#### Пример 3.

Больной П., 31 года. Обратился к урологу с жалобами на неприятные ощущения, тянувшую боль по ходу уретры, внизу живота, распирающие боли в промежности, частые позывы к мочеиспусканию и периодическое затруднение мочеиспускания. Отмечает указанные симптомы в течение 2 лет, болезнь обостряется 3-5 раз в год, особенно после переохлаждения и злоупотребления алкоголем. При детальном опросе также жалуется на снижение удовлетворения от полового акта, нарушения эрекции и боли в промежности после полового акта. Per rectum: выявлена болезненная мягкая предстательная железа. При бактериологическом исследовании секрета простаты и иммунофлуоресцентном анализе на Chlamidia trachomatis никаких патогенных микроорганизмов не выявлено. Диагноз: «хронический простатит». Назначено: смесь поликлональных антител к человеческому простатоспециальному антигену в гомеопатическом разведении C1000 – по 1 таблетке ежедневно в течение месяца. Через 10 дней после начала лечения больной отметил заметное уменьшение болей и нарушения мочеиспускания. Через 3 недели после начала лечения указывает на устранение проблем в сексуальной сфере. По окончании курса лечения установлена полная клиническая ремиссия заболевания. Рекомендован прием препарата 2 раза в неделю в течение трех месяцев. Катамнез: в течение года отмечено однократное обострение, быстро купированное ежедневным приемом препарата в течение 5 дней.

#### Пример 4.

Больной А., 60 лет. Обратился к урологу с жалобами на ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное и прерывистое мочеиспускание, необходимость натуживаться при мочеиспускании, слабую струю, необходимость

мочиться ночью 4-5 раз. Жалобы беспокоят в течение 5 лет, постепенно усиливаются. Эпизодов острой задержки мочи не было. При заполнении международной шкалы симптомов заболевания простаты (I-PSS) получен общий балл – 25. При исследовании *per rectum* пальпируется безболезненная увеличенная предстательная железа мягкоэластической консистенции. По данным УЗИ, объем остаточной мочи 100 мл. Диагноз: доброкачественная гиперплазия (аденома) простаты. От оперативного лечения больной отказывается. Назначено: смесь поликлональных антител к человеческому простатоспецифическому антигену в смеси гомеопатических разведений C30+C200+C1000 – по 1 таблетке ежедневно в течение месяца. При повторной явке через месяц: симптомы, связанные с нарушением мочеиспускания, заметно уменьшились: общий балл по шкале I-PSS – 15. При УЗИ: объем остаточной мочи 30 мл. Рекомендован дальнейший прием препарата два раза в неделю.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство на основе антител, характеризующееся тем, что содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к простатоспециальному антигену, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
2. Лекарственное средство по п.1, характеризующееся тем, что для получения антител используют простатоспецифический антиген, выделенный из ткани предстательной железы животных или полученный синтетическим путем.
3. Лекарственное средство по п.1 или 2, характеризующееся тем, что используют смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.
4. Способ лечения заболеваний урогенитальной сферы путем введения в организм лекарственного средства, полученного на основе полипептидов, выделенных из ткани предстательной железы, характеризующийся тем, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к простатоспециальному антигену, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.
5. Способ лечения заболеваний урогенитальной сферы по п.4, характеризующийся тем, что используют смесь различных гомеопатических разведений.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 02/00365

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A 61 K 39/395, A 61 P 15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/97842 A1 (EPSHTEIN O.I.) 27.12.2001, the abstract;	1-5
Y	EP 0652014 A1 (NAT INST IMMUNOLOGY), 10.05.1995, the abstract the claims;	1-5
Y	RU 2144370 C1 (TITIEVA N.M.), 20.01.2000, c.2;	1-5
A	RU 2137483 C1 (BOZHEDOMOV V.A.), 20.09.1999, the claims	1-5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**02 December 2002 (02.12.2002)**

Date of mailing of the international search report

**05 December 2002 (05.12.2002)**

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 02/00365

**A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:** A 61 K 39/395, A 61 P 15/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

**B. ОБЛАСТИ ПОИСКА:**

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A 61 K 39/395, 39/00, 35/26, 35/78, A 61 P 15/00, C 07 K 16/18

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

**C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 01/97842 A1 (ЭПШТЕЙН О.И.), 27.12.2001, реферат;	1-5
Y	EP 0652014 A1 (NAT INST IMMUNOLOGY), 10.05.1995, реферат, формула;	1-5
Y	RU 2144370 C1 (ТИТИЕВА Н.М.), 20.01.2000, с.2;	1-5
A	RU 2137483 C1 (БОЖЕДОМОВ В.А.), 20.09.1999, формула	1-5

Последующие документы указаны в продолжении графы С.

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

T более поздний документ, опубликованный после даты

Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

приоритета и приведенный для понимания изобретения  
Х документ, имеющий наибольшее близкое отношение к предмету

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

поиск, порочащий новизну и изобретательский уровень

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же

категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 02 декабря 2002 (02.12.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 05 декабря 2002 (05.12.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа  
Федеральный институт промышленной собственности  
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб.,  
30,1 Факс: 243-3337, телегтайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Н. Литвиненко

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)